

© И.Е. Зазерская, М.В. Асеев,
Л.В. Кузнецова,
М.В. Москаленко,
Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VDR3 НА СКОРОСТЬ ПОТЕРИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

■ В статье представлены данные, касающиеся влияния аллелей и генотипов гена VDR3 на риск развития остеопороза в ранней постменопаузе. В исследование включены 177 пациенток в ранней постменопаузе, из них 108 в естественной и 69 в хирургической с разной степенью потери костной массы по данным DEXA. Группой сравнения являлась популяционная группа (n = 138). Оценена степень снижения МПКТ у обследованных по данным DEXA в динамике и по биохимическому маркеру DPD. Выявлено, что генотип tt достоверно чаще встречается у женщин с низкой МПКТ в постменопаузе. По данным DPD-теста женщины с генотипом tt имеют абсолютный риск попадания в группу с высокой скоростью потери костной массы. По данным МПКТ в динамике каждая третья женщина с генотипом tt имеет риск развития остеопороза в ранней постменопаузе по причине быстрой скорости снижения костной массы.

■ **Ключевые слова:** ген рецептора витамина D, VDR3; аллель; генотип; естественная; хирургическая менопауза; костный обмен; минеральная плотность костной ткани, МПКТ; биохимический маркер костного обмена

В структуре первичного остеопороза ведущее место занимает постменопаузальный остеопороз (ПО). Под остеопорозом следует понимать заболевание скелета, характеризующееся не только потерей костной массы, но и изменением микроархитектоники его строения, процессов минерализации, соотношением резорбции и ремоделирования, состоянием органического матрикса. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные остеопорозу, патогенез ПО остается недостаточно понятным [2, 4, 6, 30, 33]. Хорошо известно, что с наступлением менопаузы происходит существенное увеличение скорости ремоделирования с превалированием остеорезорбции. Главной причиной быстрой потери костной ткани является дефицит эстрогенов, снижение которого в постменопаузе достигает 90 %. При увеличении длительности постменопаузы женщины могут потерять 50 % губчатой ткани [26, 29]. D.R. Mundy (2000) полагает, что лишь половина этой потери обусловлена гипоэстрогемией. Ряд клинических исследований также подтверждает, что лишь 40–60 % женщин в постменопаузе подвержены остеопорозу и имеют патогномичные для него переломы. Кроме того, многие авторы на основании эпидемиологических и когортных исследований подразделяют женщин в постменопаузе на быстро- и медленно теряющих костную массу. Последняя определяется как индивидуальными генетическими особенностями [24, 31], так и различными экзогенными факторами, такими как питание [23, 32], физическая активность [7], курение [25], злоупотребление алкоголем [14] и др. К бесспорно генетическим факторам относятся половая и расовая принадлежности: женщины по сравнению с мужчинами и представители белой и желтой расы по сравнению с представителями черной расы в среднем имеют более низкую прочность кости и предрасположенность к остеопорозу [2]. Прослеживается и наследственная предрасположенность к остеопорозу. Наличие переломов у матери является значимым фактором развития остеопороза, передающимся по наследству [21, 35]. Более того, в исследовании К.М. Fox и соавт., 1998, было показано, что риск переломов бедра повышен у лиц с наличием переломов бедра у матери, сестер или братьев, а риск переломов запястья повышен при наличии таких переломов у матери или отца, т.е. наличие в семье переломов является не общим, а скорее достаточно строго локально-специфичным фактором риска перелома. Наиболее изучено влияние генетических факторов на формирование пика костной массы. Так, в исследованиях на близнецах было показано, что монозиготные близнецы имеют меньшие различия в минеральной плотности костной ткани (МПКТ), чем дизиготные [10]. По мнению С.W. Slemenda и соавт., 1991, разнообразие по МПКТ среди взрослых молодых женщин на 60–80 % связано с генетическими факторами.

Существенным вкладом в изучение генетической детерминации остеопороза являются работы, посвященные поиску конкретно вовлеченных генов. Среди генов-кандидатов, участвующих в регуля-

ции содержания кальция в кости и метаболизме костной ткани, указывается ген рецептора витамина D (VDR3) [5, 13, 31]. Ассоциации МПКТ с различными аллельными вариантами гена рецептора витамина D посвящены многочисленные исследования последних лет [3, 8, 9, 11, 12]. В этих работах получены неоднозначные результаты по влиянию генотипов гена VDR3 на риск переломов в постменопаузе. Разнообразие результатов, по-видимому, связано с тем, что работы проводились на больных разной этнической принадлежности. Однако большинство авторов приходит к заключению о наличии определенной зависимости между остеопорозом, снижением МПКТ и функционально неполноценными аллелями гена VDR3.

Подобных молекулярно-генетических исследований ПО в России, насколько нам известно, не проводилось. Задачей данной работы явилось изучение влияния различных аллелей и генотипов гена VDR3 на МПКТ у женщин в естественной и хирургической постменопаузах.

Материалы и методы

В исследование включены 177 женщин с гипострогенемией, среди них 108 пациенток в естественной (I группа) и 69 пациенток в хирургической (II группа) постменопаузах. Данные

генетического обследования пациенток с гипострогенемией сравнивали с группой популяции ($n = 138$) Северо-Западного региона России. Клинико-лабораторная характеристика обследованных представлена в табл. 1. II группу составили женщины после билатеральной овариэктомии с или без гистерэктомии по поводу доброкачественных опухолей яичников и заболеваний матки.

У обследованных с эстрогендефицитным состоянием среди дополнительных факторов риска развития остеопороза выявлены факторы, связанные с образом жизни, причем встречаемость их в обеих группах была сходной. Так, количество пациенток, крайне редко употреблявших молочные продукты в I группе составило 18 человек (16,7%), во II — 19 (27,5%); вегетарианок соответственно 5 (4,6%) и 2 (2,9%) человек; курящих более 1 пачки сигарет в день — 8 (7,7%) и 14 (20,2%); злоупотребляющих алкоголем 0 и 1 (1,4%) человек; имеющих крайне малую физическую активность — 3 (2,8%) и 6 (8,7%) человек. Пациентки, имеющие соответствующие заболевания, которые могли бы вызвать вторичную остеопению, в частности эндокринную патологию, были исключены из исследования.

При оценке анамнеза обследованных выделены заболевания, которые в какой-то степени могли снижать резорбцию кальция в кишечнике или нарушать синтез активных метаболитов ви-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп обследованных

Параметры	Хирургическая менопауза, n = 69 чел.	Естественная менопауза, n = 108 чел.
Средний возраст, лет	46,7 ± 4,9	54,3 ± 3,4
Средний возраст вступления в менопаузу, лет	40,1 ± 0,9	48,6 ± 1,9
ИМТ, кг/м ²	23,35 ± 0,65	24,72 ± 0,54
Эстрадиол, нмоль/л	32,4 ± 2,67	85,2 ± 2,85
ФСГ, МЕ/л	80,2 ± 2,36	69,7 ± 1,47
ЛГ, МЕ/л	31,4 ± 2,19	36,12 ± 1,89
Паратгормон, нг/мл (N = 15,0–65,0)	50,2 ± 2,2	46,3 ± 3,42
Ca ²⁺ сыворотки крови, ммоль/л (N = 0,9–1,26)	1,21 ± 0,01	0,99 ± 0,01
Ca общий сыворотки крови, ммоль/л (N = 2,02–2,60)	2,43 ± 0,02	2,41 ± 0,02
P неорганический сыворотки крови, ммоль/л (N = 0,81–1,62)	1,03 ± 0,02	1,14 ± 0,02
Щелочная фосфатаза, МЕ/л (N = 64–306)	167,5 ± 13,26	172,0 ± 12,71
Ca общий мочи, ммоль/сут (N = 2,5–7,5)	4,65 ± 0,18	5,1 ± 0,31
P неорганический мочи, ммоль/сут (N = 11,0–32,0)	18,8 ± 0,44	20,8 ± 0,51
Mg мочи, ммоль/сут (N = 2,0–6,2)	4,7 ± 0,02	3,6 ± 0,06
Пирилинкс D (DPD) (моча), ммоль DPD/ммоль креатинина (N = 3,0–7,4)	14,9 ± 2,1	10,4 ± 1,8
МПКТ L1–L4, г/см ²	0,817 ± 0,02	0,862 ± 0,02
МПКТ L1–L4, T-критерий, SD	-2,09 ± 0,13	-1,73 ± 0,12
Наличие климактерических симптомов, %	62	24
Количество переломов, %	13	9

тамина D. Язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения в I группе страдали 7 (6,5%), во II группе 5 (7,2%) человек, желчнокаменной болезнью 1 (0,9%) и 9 (13,0%) соответственно, хроническим пиелонефритом — 4 (3,7%) и 6 (8,7%), псориазом 1 (0,9%) и 4 (5,8%). Интересно, что переломы шейки бедра у родителей отмечены у 20 и 18% женщин в обеих группах. Индекс массы тела (ИМТ) составил в группе хирургической менопаузы — $23,35 \pm 4,9$ кг/м², естественной — $24,72 \pm 0,54$ кг/м².

Содержание гормонов в крови определяли методами радиоиммунного и иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов фирмы «Hofman La Roche» или наборов к анализатору Imulite. Уровень эстрадиола оказался достоверно ниже в группе хирургической менопаузы ($p < 0,001$). Концентрация фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов соответствовали среднестатистическим для постменопаузы и значительно не отличались между группами (табл. 1). Содержание паратгормона в сыворотке находилось на верхней границе нормы в обеих группах. У всех пациенток отмечалась нормокальциемия, хотя показатели находились ближе к верхней границе нормы. Экскреция кальция, фосфора и магния находилась в пределах нормальных значений.

Минеральную плотность костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DEXA) на аппарате QDR 4500C фирмы Hologic, США на базе МСЧ №122. Диагностика остеопороза осуществлялась согласно критериям ВОЗ (1994) по Т-критерию, т.е. в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых женщин. Величина SD до 1 рассценивалась как норма, от 1 до 2,5 — остеопения, ниже 2,5 — остеопороз. Т-критерий в зоне L1–L4 поясничной области позвоночника у пациенток с хирургической менопаузой составил $2,09 \pm 0,13$ SD, а у женщин с естественной менопаузой — $1,73 \pm 0,12$ SD. Для статистических расчетов использовали абсолютные значения МПКТ в г/см².

Анализ частот аллелей и генотипов Таq I полиморфизма 9 экзона гена VDR3 (генотипы TT, Tt и tt) проводился методом ПДРФ. Геномная ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции с использованием протеиназы К. С помощью метода ПЦР с последующей рестрикцией эндонуклеазой Таq I (VDR) идентифицированы аллели T и t полиморфизма гена VDR. Аллель t соответствовала наличию сайта рестрикции соответствующей эндонуклеазы. Использован стандартный метод статистической обработки.

Результаты и их обсуждение

Анализ распределения генотипов и аллелей гена VDR3 производился прежде всего в зависимости от причины наступления менопаузы (табл. 2). Частота аллеля T в I группе составила 69,6%, аллеля t — 30,4%. Частота аллеля T во II группе составила 60,3%, t — 39,7%. В популяции соответственно 67,4 и 32,6%. Частота определения того или иного генотипа гена VDR3 для пациенток с естественной постменопаузой следующая: генотип TT имеет место у 42 женщин (38,9%), Tt у 50 пациенток (46,2%), tt — у 8 (7,4%) обследованных. Встречаемость генотипов для пациенток в хирургической постменопаузе составила: TT — у 23 (33,3%), Tt — у 36 (52,2%), tt — у 10 (14,5%) женщин. Распространенность в популяционной группе генотипа TT составила 45,6%, Tt — 43,5%, tt — 10,9% (табл. 2).

Таким образом, частота встречаемости аллелей гена VDR3 в обеих группах достоверно не отличалась друг от друга и от популяции. Характер распределения генотипов также сходен у женщин в обеих постменопаузах, хотя генотип tt (функционально неполноценная аллель гена VDR3 в гомозиготном состоянии) в 1,8 раза чаще встречалась у пациенток с остеопенией после билатеральной овариэктомии, чем в естественной постменопаузе.

Также был проведен анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей в зависимости от степени снижения МПКТ на момент включения пациенток в исследование. В табл. 3 отражены

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена VDR3 в группах наблюдения

Группы	Генотипы			Аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
Естественная постменопауза, n = 108	42 (38,9 %)	50 (46,2 %)	8 (7,4 %)	69,6 %	30,4 %
Хирургическая постменопауза, n = 69	23 (33,3 %)	36 (52,2 %)	10 (14,5 %)	60,3 %	39,7 %
Популяционная группа, n = 138	63 (45,6 %)	60 (43,5 %)	15 (10,9 %)	67,4 %	32,6 %

показатели МПКТ у женщин в хирургической и физиологической постменопаузах и соответствующие им генотипы гена VDR3. Обращает на себя внимание тот факт, что у обследованных с МПКТ, соответствующей норме в обеих группах, не встретился генотип tt. В подгруппах с остеопенией генотип tt обнаружен у 29,3% женщин в I и у 51,6% во II группе. В подгруппах с остеопорозом встречаемость данного генотипа превалировала среди других: он обнаружен у 65,3% женщин с низкой МПКТ в естественной постменопаузе и у 48,0% — в хирургической (см. табл. 3).

Учитывая тот факт, что обследованные женщины вступали в менопаузу, не имея дополнительных причин для преждевременного снижения МПКТ, можно считать, что генотип tt участвует в обеспечении высоких потерь костной массы в постменопаузе. В группе естественной постменопаузы генотип TT в подгруппе с нормальной МПКТ встретился в 1,8 раз чаще, чем при остеопении, и в 5,4 раза чаще, чем при остеопорозе. В группе хирургической постменопаузы наблюдалась такая же закономерность: генотип TT обнаружен у женщин с нормальной МПКТ в 1,9 раз чаще, чем при остеопении, и в 1,4 раза — чем при остеопорозе. В I группе генотип Tt в подгруппах представлен достаточно равномерно. Во II группе данный генотип встретился в 2,4 раза чаще у женщин с нормальной МПКТ, чем у женщин с остеопоро-

зом. Распространенность аллеля T у женщин с нормальной МПКТ оказалась достоверно выше, чем у пациенток с остеопорозом: в 3 раза чаще в I группе и в 1,7 раза — во II (см. табл. 3). В свою очередь, аллель t у женщин с остеопорозом встречается в 5 раз чаще, чем у пациенток с МПКТ, соответствующей норме, в I группе и в 2 раза чаще во II группе. Кроме того, достоверные различия получены между подгруппами с нормальной МПКТ в естественной и хирургической постменопаузах ($p < 0,05$). Таким образом, при вступлении в естественную менопаузу каждая вторая женщина с генотипом tt имеет риск попадания в группу с остеопорозом ($OR = 1,47$), а после билатеральной овариэктомии — каждая четвертая ($OR = 0,73$).

Скорость снижения МПКТ в постменопаузе можно оценить на основании параметров DEXA в динамике или по уровню биохимических маркеров. Большинству больных удалось выполнить остеоденситометрию в динамике (через 6 месяцев). Часть больных не соглашалась сразу после обследования на рекомендуемое лечение. Таким пациенткам DEXA выполнялась через 6 и 12 месяцев, что убедительно демонстрировало неуклонные потери МПКТ с возрастом без лечения. В зависимости от динамики изменения МПКТ за 12 месяцев при одинаковой продолжительности эстрогендефицитного состояния все постменопаузальные пациентки были разделены на две группы. Группу с минимальной скоростью потери МПКТ (до

Таблица 3

Распространенность генотипов и аллелей гена VDR3 в зависимости от уровня МПКТ по данным DEXA в динамике у женщин в естественной и хирургической постменопаузах

МПКТ в L1–L4, DEXA	Генотипы			Аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
Естественная постменопауза, n = 108					
Норма, n = 271,08 ± 0,11 г/см ²	19 (70,4 %)	8 (29,6 %)	0 (0 %)	73,4 %	26,6 %
Остеопения, n = 580,861 ± 0,14 г/см ²	23 (39,7 %)	18 (31,0 %)	17 (29,3 %)	55,2 %	44,8 %
Остеопороз, n = 230,794 ± 0,07 г/см ²	3 (13,0 %)	5 (21,7 %)	15 (65,3 %)	23,9 %	76,1 %
Хирургическая постменопауза, n = 69					
Норма, n = 110,986 ± 0,08 г/см ²	4 (36,4 %)	7 (63,6 %)	0 (0 %)	68,2 %	31,8 %
Остеопения, n = 310,853 ± 0,04 г/см ²	6 (19,4 %)	9 (29,0 %)	16 (51,6 %)	33,9 %	66,1 %
Остеопороз, n = 270,706 ± 0,06 г/см ²	7 (26,0 %)	7 (26,0 %)	13 (48,0 %)	39,0 %	61,0 %

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена VDR3 в зависимости от скорости снижения МПКТ в постменопаузе по данным DEXA в динамике

Группы	Генотипы			Аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
С низкой скоростью снижения МПКТ, n = 41	31 (75,6 %)	8 (19,5 %)	2 (4,9 %)	85,4 %	14,6 %
С высокой скоростью снижения МПКТ, n = 78	15 (19,2 %)	53 (67,9 %)	10 (12,9 %)	53,2 %	46,8 %

3% в зоне L1–L4 за 12 месяцев, в среднем — $2,35 \pm 0,47\%$), составила 41 женщина (9 в хирургической и 32 в естественной постменопаузах), с высокой скоростью потери МПКТ ($>3\%$, в среднем — $5,16 \pm 0,76\%$) — 78 женщин (35 в хирургической и 38 в естественной постменопаузах). У пациенток с низкой скоростью потери МПКТ за 12 месяцев показатели DEXA снизились в среднем в зоне L1 на $2,8 \pm 0,4\%$, L2 — на $1,9 \pm 0,7\%$, L3 — $2,1 \pm 0,3\%$, L4 — $2,6 \pm 0,4\%$, L1–L4 — $2,35 \pm 0,47\%$. Пациентки, входящие в группу с высокой скоростью потери, в среднем уменьшили МПКТ в зоне L1 на $4,9 \pm 0,93\%$, L2 — $4,6 \pm 0,66\%$, L3 — $5,0 \pm 0,96\%$, L4 — на $5,2 \pm 0,72\%$, в целом L1–L4 на $5,16 \pm 0,76\%$. Расчет снижения МПКТ проводился на основании анализа минеральной плотности в г/см², когда изначальная МПКТ принималась за 100% (табл. 4).

Число женщин с медленной потерей МПКТ, имеющих генотип tt, составило 4,9% и было заметно меньше таковых в популяции (7,7%), в то время как частота функционально неполноценного генотипа tt среди женщин с быстрой потерей МПКТ достигала 12,9% (рис. 1). Частоты встречаемости гетерозигот и гомозигот по функционально-полноценному аллелю Т у пациенток с остеопорозом и в популяции представлены на рис. 1. Частота гетерозигот (генотип Tt) среди женщин с быстрой потерей МПКТ составила 67,9% и была достоверно выше таковой в популяции (50%) и у женщин с медленной потерей МПКТ (19,5%). Частота TT гомозигот в этой группе составила всего 19,2% по сравнению с 42,3% в популяции и 75,6% гомозигот среди женщин с медленной потерей МПКТ. Частота функционально неполноценного аллеля t у женщин с быстрой потерей МПКТ составила 46,8% и была достоверно выше популяционной (32,7%) и частоты этого аллеля в группе с медленной потерей МПКТ в постменопаузе (14,6%) (рис. 2).

На основании проведенного анализа можно сделать заключение, что женщины с высокой скоростью потери МПКТ имеют генотип tt в 2,6 раза чаще, чем пациентки, медленно теряющие костную массу в постменопаузе. В свою очередь, генотип TT встречается в 4 раза чаще у женщин с невысоким снижением МПКТ. Таким образом, каждая третья женщина с генотипом tt имеет риск развития остеопороза в ранней постменопаузе по причине быстрой скорости снижения МПКТ ($\chi^2 = 0,90$; OR = 1,5).

Также проведен анализ встречаемости того или иного генотипа гена VDR3 в зависимости от лабораторных показателей, характеризующих мине-



Рис. 1. Распределение генотипов VDR3 в зависимости от скорости снижения МПКТ по данным DEXA в динамике у женщин в естественной и хирургической постменопаузах



Рис. 2. Распределение аллелей гена VDR3 в зависимости от скорости снижения МПКТ по данным DEXA в динамике у женщин в естественной и хирургической постменопаузах

ральный и костный обмена. Взаимосвязи между частотой встречаемости генотипов и уровнем содержания в плазме кальция, фосфора, магния, эстрадиола и паратгормона не выявлено. Также не установлено зависимости генотипов от степени экскреции микроэлементов. Однако среди маркеров костного обмена выделяется пирилинкс-D (DPD-тест) по достоверности различий его концентрации не только в зависимости от МПКТ, но и от вида генотипа. Дезоксипиридинолин (DPD) является высокоспецифичным биохимическим маркером костной резорбции [2]. К биохимическим маркерам резорбции кости относят прежде всего фрагменты коллагена I типа, попадающие в кровоток из зоны резорбции костного матрикса. Среди продуктов деградации коллагена I типа особого внимания заслуживают те его фрагменты, в состав которых входят поперечные сшивки, соединяющие молекулы зрелого коллагена. Сшивки являются по своей химической структуре преимущественно пиридинолинами и дезоксипи-

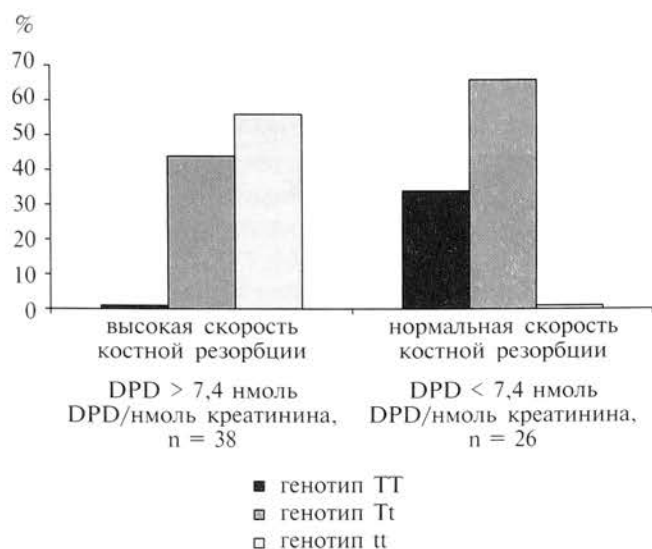


Рис. 3. Распределение генотипов гена VDR3 у женщин в естественной и хирургической постменопаузах в зависимости от уровня скорости резорбции костной ткани

ридинолинами. Оценка уровня экскреции DPD характеризует количество продуктов деградации зрелого коллагена. У пациенток с уровнем DPD, не превышающим норму, гомозигот по функционально неполноценному аллелю t не было выявлено (рис. 3). В то же время, встречаемость генотипа tt определена у 56 % женщин с высокой скоростью снижения МПКТ по ДПД. Частота встречаемости гетерозигот (генотип Tt) среди женщин с высокими значениями ДПД оказалась у 24 %, а гомозигот по аллелю T — у 20 % обследованных. У пациенток с нормальными значениями ДПД генотип Tt встретился в 44 %, а гомозиготы по функционально полноценной аллели T — в 66 % случаев.

Таким образом, женщины с генотипом tt имеют абсолютный риск попадания в группу с высокой скоростью потери костной массы по данным DPD-теста.

Полученные результаты доказывают наличие ассоциации функционально неполноценной аллели t гена VDR3 с низкой МПКТ в постменопаузе. Вместе с тем, взаимоотношение этого гена с остеопорозом не столь однозначное и заслуживает обсуждения. В настоящее время признано, что витамин D и его активные метаболиты являются одними из главных компонентов системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен. Они участвуют в минерализации костной ткани, в поддержании гомеостаза кальция и через ядерные рецепторы витамина D могут оказывать влияние на процессы ремоделирования костей. Как ядерный рецептор, VDR3 играет роль посредника в передаче биологического действия $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола — 1,25-дигидрокси-

витамина D3, влияя на экспрессию различных генов-мишеней. Изучаемый нами полиморфизм приводит к замене кодона изолейцина на метионин в белке ядерного рецептора витамина D3, следствием чего является образование функционально неполноценного аллеля t, приводящего к нарушению гомеостаза кальция в организме [31].

Существенным вкладом в изучение генетической детерминации остеопороза и выявление конкретных вовлеченных генов явилась работа N.A. Morrison и соавт., 1994, в которой было показано, что наблюдаемые различия индивидумов по МПКТ связаны с существованием разных аллельных вариантов гена VDR3. Однако она касалась МПКТ проксимального отдела бедра, лучевой кости, но не поясничного отдела позвоночника. J.M. Fleet и соавт., 1995, подтвердили влияние генотипов гена VDR3 на формирование низкой МПКТ у женщин белой и черной расы в постменопаузе. Противоречивые результаты принесли и вскоре выполненные работы на различного рода выборках лиц, не состоящих в родстве. Так, при исследовании МПКТ шейки бедра B.L. Riggs и соавт., 1995, нашли различия по МПКТ между обладателями разных VDR-генотипов в более молодой группе, но они не обнаружили у лиц старше 70 лет. P. Garnero и соавт., 1995, 1996, не обнаружили эффекта гена VDR на МПКТ при обследовании женщин в пре- и постменопаузе. Разнообразие данных по взаимоотношению аллелей гена VDR с МПКТ нашло свое отражение в двух мета-анализах [8, 20]. Авторы объясняют различия данных этническими причинами и возможным индивидуальным влиянием факторов внешней среды на экспрессию генов в той или иной популяции. В результате нашего исследования при сравнении частоты встречаемости генотипа tt (гомозигот по функционально неполноценной аллели t) у женщин в постменопаузе в целом в группе со сниженной МПКТ достоверных различий с популяционной группой получено не было. Однако проведенный нами прямой анализ аллельных частот гена VDR3 у пациенток в постменопаузе с различными степенями снижения МПКТ позволил выявить достоверное повышение встречаемости аллели t и генотипа tt у женщин с остеопорозом. Таким образом, при вступлении в естественную менопаузу каждая вторая женщина с генотипом tt имеет риск попадания в группу с остеопорозом (OR = 1,47), а после билатеральной овариэктомии — каждая четвертая (OR = 0,73).

Полученные нами результаты хорошо согласуются с данными исследований, которые показа-

ли влияние функциональной неполноценной аллели гена VDR3 на потерю МПКТ в раннем постменопаузальном периоде [37,38]. Причем это влияние не зависело от значения МПКТ в пике костной массы, но коррелировало с уровнем потери МПКТ [16]. А.Е. Well и соавт., 1998 продемонстрировали, что в группе с низкой МПКТ наблюдается более высокая скорость костного обмена, которая зависит от генотипа VDR. J.M. Zmuda и соавт., 1997, обнаружили, что женщины с tt генотипом имели значительно большую потерю кости, чем женщины с Tt генотипом. По нашим данным, почти у 100% женщин с генотипом tt отмечена высокая скорость костного обмена по DPD-тесту и динамике изменений DEXA. По нашим данным, каждая третья женщина с генотипом tt имеет риск развития остеопороза в ранней постменопаузе по причине быстрой скорости снижения МПКТ ($\chi^2 = 0,90$; OR = 1,5).

В заключение уместно заметить, что выяснение генетических механизмов и их факторов, влияющих на МПКТ, имеют большое значение в понимании патофизиологических процессов, ведущих к остеопорозу. Невозможно ожидать у такого мультифакториального заболевания, как остеопороз, что один единственный ген был бы ответственен за значительную часть вариации в любом фенотипическом представлении заболевания, будь то МПКТ или переломы. Кроме того, имеет смысл стараться найти гены, влияющие на риск возникновения остеопороза, чье действие является достаточно существенным, чтобы быть распознаваемым, несмотря на индивидуальные различия, влияние других генов и воздействия среды.

Литература

1. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза // Остеопороз и остеопении. — 1999. — № 3. — С. 28–32.
2. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. — М.: БИНОМ. — 2003. — 524 с. — (Лаборатория знаний).
3. Arai H., Miyamoto K.L. et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: Effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women // J. Bone Miner. Res. — 1997. — Vol. 12, N 6. — P. 915–921.
4. Aubin J.E., Bonnelue E.D. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption // Women Health. — 2000. — Vol. 5, N 2. — P. 1–14.
5. Beavan S. Differences in vitamin D receptor genotype and geographical variation in osteoporosis // The Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 136–137.
6. Center J., Eisman J. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 11. — P. 23–62.
7. Cooper C., Barker D.J.P., Wickham C. Physical activity, muscle strength and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain // Br. Med. J. — 1988. — Vol. 297. — P. 1443–1446.
8. Cooper G.S., Umbach D.M. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11. — P. 1841–1849.
9. Davis P.J., Nelson D. et al. Ethnic variations influence the association of polymorphism in the vitamin D receptor gene and bone mass in adults // Arthritis & Rheumatism. — 1996. — Vol. 39, N 9. — P. 123.
10. Dequeker S., Nijs S. et al. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study // Bone. — 1987. — Vol. 8. — P. 207–209.
11. Devine A., Dick I.M. et al. Vitamin D receptor alleles, bone density and calcium intake in postmenopausal women // Bone. — 1998. — Vol. 23, N 5. — P. 271.
12. Eccleshall T.R., Garnero P. et al. Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal french women: the OFELY study // J. Bone Miner. Res. — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 31–35.
13. Eisman J.A. Genetics of osteoporosis. In: Osteoporosis 1996. Proceed // Of the 1996 World Congr. on Osteoporosis / Ed. by S.E. Papapoulos et al. — Elsevier, 1996. — P. 131–135.
14. Fettelberg S., Epstein S., Ismail F.D., Amanda C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism // Metabolism. — 1987. — Vol. 36. — P. 322–326.
15. Ferrari S., Rizzoli R. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and change in lumbar bone mineral density // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 423–424.
16. Fleet J.M., Harris S.S. et al. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low density in premenopausal black and white women // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 985–990.
17. Fox K.M., Cummings S.R. et al. Family History and Risk of Osteoporotic Fracture // Osteoporosis Int. — 1998. — Vol. 8, N 6. — P. 557–562.
18. Garnero P., Borel O. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 1283–1288.
19. Garnero P., Borel O. et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Are Not Related to Bone Turnover, Rate of Bone Loss, and Bone Mass in Postmenopausal Women: The OFELY Study // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11, N 6. — P. 827–834.
20. Gong G., Stern H.S., Cheng S.C. et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms // Osteoporosis Int. — 1999. — Vol. 9. — P. 55–64.
21. Grainge M.J., Coupland C.A.C., Cliffe S.J. et al. Association between a family of fractures and bone mineral density in early postmenopausal women // Bone. — 1999. — Vol. 24. — P. 507–512.
22. Harris S.S., Patel M.S., Cole D.E.C. et al. Association of collagen type Ia1 SspI polymorphism with five-year rates of bone loss in older adults // Calcif Tissue Int. — 2000. — Vol. 66. — P. 268–271.
23. Holbrook T.L., Barrett-Connor E., Wingard D.L. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14 year prospective population study // Lancet. — 1988. — Vol. 11. — P. 1046–1049.
24. Jones G., Nguyen T., Sambrook P. et al. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study // BMJ. — 1994. — Vol. 309. — P. 691–695.
25. Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture. Recognition of a major effect // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 315. — P. 841–846.

26. *Manolagos S.C., Jilka R.Z.* Bone marrow, cytokines and bone remodeling emerging in sights into the pathophysiology of osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 305–311.
27. *Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A. et al.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Natur.* — 1994. — Vol. 367. — P. 284–287.
28. *Mundy D.R.* Pathogenesis of osteoporosis and challenges for drug delivery // *Advanced Drug Delivery Reviews.* — 2000. — Vol. 42. — P. 165–173.
29. *Pacifici R.* // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139. — P. 2659–2661.
30. *Raisz L.G.* The osteoporosis revolution // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126. — P. 458–462.
31. *Ralston S.H.* The genetics of osteoporosis // *Bone.* — 1999. — Vol. 25, N 1. — P. 85–86.
32. *Recker R.R., Henders S., Davies K.M. et al.* Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fracture in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1961–1966.
33. *Riggs B.* // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 1203–1204.
34. *Riggs B.L., Nguyen T.V. et al.* The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women // *J. Bone Miner. Res.* — 1995. — Vol. 10. — P. 991–996.
35. *Slemenda C.W., Lips P.* Risk factors for osteoporosis // *Osteoporosis. 1996. / Proceed of the 1996 World Congr. On Osteoporosis / Ed. S.E. Papapoulos et al. — Elsevier, 1996. — P. 127–129.*
36. *Watts W.B.* // *Clin. Chem.* — 1999. — Vol. 45. — P. 1359–1368.
37. *Weel A.E., Colin E.M. et al.* Vitami D receptor alleles are associated with the rate of bone turnover only in women with low bone mineral density // *Bone.* — 1998. — Vol. 23, N 5 (Suppl.). — P. 372.
38. *Zmuda J.M., Cauley J.A. et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and rates of bone loss in older african-american women // *J. Bone Miner. Res.* — 1997. — Vol. 12, N 9. — P. 1446–1452.

INFLUENCE GENE VDR3 GENOTYPES AND ALLELES ON BONE TURNOVER IN EARLY POSTMENOPAUSAE

Zazerskaya I.E., Aseev M.V., Kuznetsova L.V., Moskalenko M.V., Ivashenko T.E., Baranov V.S.

■ **Summary:** Studies on the genetics have focused on the regulation of bone mineral density (BMD) a major predictor of osteoporotic fracture risk. Evidence for a genetic contribution to BMD regulation comes primarily from twin studies — that's hawed that between 50–70 % of variance in BMD is caused by genetic factors. A great deal of research has been done on gene candidate VDR3 on 176 postmenopausal women (108 natural menopause and 69 surgical menopause). Polymorphisms of vitamin D receptor have been associated in our group with the speed of bone turnover, registries by DEXA with interval 12 months and DDR test. The every second patient with genotype tt has chance to accompany group with osteoporosis in postmenopausae. In group of women with highs speed of bone turnover frequency t allele in 3 time more than in group with slow bone turnover.

■ **Key words:** gene VDR3; alleles; genotypes; natural; surgical postmenopausae; bone turnover